



Perspectivas Atuais sobre Terapias para a Doença de Parkinson: Uma Análise da Literatura Contemporânea

Leonardo Pereira Levada¹, Júlia Letícia De Souza Barbosa², Ezo Neto de Souza Ferreira³, Brenda Castro Milazzo³, Gabriel de Medeiros Jardim Pacheco³, João Antônio Naves Dias Azevedo³, Amanda Martins Marinho⁴, Luísa Fonseca Ferraz⁵, Carla Cristina Teixeira⁵, Rebeca Ferraz Medeiros⁶, Késsia Catarina Belizio da Silva⁷, Anna Railla Barbalho Alves⁷, Amanda Freitas Santos⁸, Victor Aguiar Alencar de Oliveira⁹, Lorena Caroline Marinho Dantas¹⁰

REVISÃO DA LITERATURA

RESUMO

A doença de Parkinson (DP) é uma condição neurodegenerativa complexa, caracterizada por sintomas motores e não motores debilitantes, resultantes da perda progressiva de neurônios dopaminérgicos. Este texto revisa uma variedade de estratégias terapêuticas emergentes para a DP, abordando desde terapias baseadas em células-tronco até novos enfoques farmacológicos, como o uso de agentes antidiabéticos e a modulação do sistema enzimático quinurenina. Embora essas abordagens ofereçam esperança para interromper a progressão da doença, enfrentam desafios éticos, técnicos e clínicos que precisam ser abordados para garantir seu sucesso clínico. Além disso, tecnologias como wearables e análise de movimento oferecem maneiras inovadoras de monitorar e otimizar o tratamento da DP, embora também apresentem desafios de padronização e correlação com outros marcadores de doenças. Em última análise, uma abordagem multidisciplinar e cuidadosa, juntamente com ensaios clínicos robustos, é essencial para realizar todo o potencial dessas intervenções e melhorar a qualidade de vida dos pacientes com DP e outras condições neurodegenerativas.

Palavras-chave: Doença de Parkinson, Neurodegeneração, Terapias Emergentes, Tecnologias de Monitoramento, Ensaios Clínicos.

A narrative review of the literature on the treatment of multiple sclerosis

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is a complex neurodegenerative condition characterized by debilitating motor and non-motor symptoms resulting from the progressive loss of dopaminergic neurons. This text reviews a variety of emerging therapeutic strategies for PD, ranging from stem cell-based therapies to novel pharmacological approaches, such as the use of antidiabetic agents and modulation of the kynurenine enzymatic system. While these approaches offer hope for halting disease progression, they face ethical, technical, and clinical challenges that need to be addressed to ensure their clinical success. Additionally, technologies like wearables and motion analysis offer innovative ways to monitor and optimize PD treatment, though they also present standardization and correlation challenges with other disease markers. Ultimately, a multidisciplinary and careful approach, coupled with robust clinical trials, is essential to realize the full potential of these interventions and improve the quality of life for patients with PD and other neurodegenerative conditions.

Keywords: Parkinson's Disease, Neurodegeneration, Emerging Therapies, Monitoring Technologies, Clinical Trials.

Instituição afiliada – ¹Acadêmico de Medicina pela Universidade Federal Fluminense. ²Acadêmico de Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas do Pará. ³Acadêmico de Medicina pela Universidade Evangélica de Goiás. ⁴Acadêmico de Medicina pela Universidade de Rio Verde- Campus Aparecida de Goiânia. ⁵Acadêmico de Medicina pela Universidade Federal de Juiz de Fora. ⁶Acadêmico de Medicina pelo Centro Universitário FAMETRO. ⁷Médico pela Universidade Federal de Roraima. ⁸Acadêmico de Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas de Marabá. ⁹Acadêmico de Medicina pela UniFacid (Piauí). ¹⁰Médico pelo Centro Universitário FAMETRO.

Dados da publicação: Artigo recebido em 06 de Fevereiro e publicado em 26 de Março de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n3p2397-2408>

Autor correspondente: Leonardo Pereira Levada leonardolevada007@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A DP é uma das principais doenças neurodegenerativas, caracterizada por sintomas motores como bradicinesia, rigidez muscular e tremor de repouso, além de manifestações não motoras como demência e depressão. O parkinsonismo, termo geral para os distúrbios motores da DP, também é compartilhado por outras condições relacionadas. Tanto na forma esporádica quanto na familiar da DP, ocorre uma perda progressiva de neurônios dopaminérgicos da substância negra pars compacta, principalmente devido à acumulação de α -sinucleína (α -Syn). Embora os corpos de Lewy (LB) tenham sido considerados inicialmente o principal culpado, agora a disfunção sináptica é vista como o evento primário na fisiopatologia da DP. A complexidade do papel patogênico da α -Syn é ampliada pela interação de fatores genéticos, moleculares e ambientais, como disfunção mitocondrial, dano oxidativo e neuroinflamação, que podem levar à acumulação de α -Syn mal dobrado. O oligômeros α -Syn também desempenham um papel nocivo, induzindo estresse oxidativo, neuroinflamação e inibição de atividades celulares de limpeza. Embora α -Syn e LB relacionados sejam fatores chave, eles representam apenas uma parte do que contribui para a progressão da DP (PACCOSI & PROIETTI-DE-SANTIS, 2023).

A DP é a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente após a doença de Alzheimer, caracterizada por sintomas motores como tremor de repouso, miotonia, bradicinesia e distúrbios posturais da marcha, além de sintomas não motores. Embora a terapia farmacológica forneça alívio sintomático, não há tratamento modificador da doença disponível, e os medicamentos dopaminérgicos podem causar efeitos colaterais. Os avanços na biologia celular permitiram o desenvolvimento de terapias celulares, incluindo o transplante de células-tronco para restaurar a dopamina perdida. No entanto, as barreiras científicas e éticas limitaram sua aplicação clínica. Recentemente, a reprogramação de células gliais endógenas em neurônios dopaminérgicos funcionais emergiu como uma abordagem promissora, destacando potenciais novos alvos terapêuticos, como a reparação de mitocôndrias astrocíticas e a redução da inflamação (WANG et al., 2023).

A dor na DP, descrita por James Parkinson em 1817, é um sintoma comum, mas

frequentemente subestimado e subtratado, afetando significativamente a qualidade de vida dos pacientes. A prevalência da dor na DP é alta, variando de 40% a 85%, e muitos pacientes não recebem tratamento adequado, prevendo-se que milhões permaneçam sem tratamento até 2030. A complexa neurobiologia da dor na DP envolve não apenas os sistemas dopaminérgicos, mas também vias serotoninérgicas, noradrenérgicas, glutamatérgicas e colinérgicas. Fatores como idade, sexo, duração e gravidade da doença, bem como complicações motoras do tratamento com levodopa, influenciam a percepção e a experiência da dor, destacando a necessidade de uma abordagem terapêutica abrangente e personalizada para gerenciar esse sintoma debilitante (CATTANEO & JOST, 2023).

O presente estudo teve como objetivo primordial realizar uma meticolosa e abrangente revisão da literatura científica, com o escopo de condensar e apresentar de maneira concisa os mais atuais e pertinentes achados acerca das estratégias terapêuticas empregadas no manejo do paciente acometido por essa complexa condição. O propósito inextricavelmente entrelaçado com esta empreitada reside na compilação e análise exaustiva das mais recentes abordagens, terapias e descobertas científicas, com vistas a fornecer uma visão panorâmica que possa subsidiar de forma substancial a tomada de decisão clínica e orientar a prática médica contemporânea frente a esta patologia multifacetada e desafiadora.

METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa de revisão integrativa, realizada em fevereiro de 2024, por meio de uma busca avançada na base de dados PubMed. Para a seleção dos artigos na referida plataforma, foram utilizados o seguinte descritor a partir do Medical Subject Headings (MeSH): “Parkinson” e “Treatment”, e seus respectivos termos traduzidos na língua portuguesa: “Parkinson” e “Tratamento”. Tais descritores foram relacionados através do Operador Booleano “AND”.

Os critérios de inclusão da pesquisa são descritos a seguir: Revisões Narrativas, Revisões Sistemáticas e Meta-análises, em inglês “Narrative Reviews”, “Systematic Reviews” e “Meta-analyses”, com a possibilidade de uma análise homogênea do estudo; artigos publicados no último ano, com o intuito de se analisar avanços de novos estudos

publicados nesse período; que possuíam texto completo disponível, nos idiomas português ou inglês e que abordassem acerca de novas evidências sobre o tratamento do Parkinson na população adulta. Foram excluídos artigos em duplicidade na base de dados e aqueles que não abordassem a temática analisada.

Inicialmente na busca, identificou-se x artigos, mas para garantir uma literatura mais recente, excluímos aqueles publicados antes de 2023, resultando em x artigos. Após aplicar os filtros descritos acima na plataforma, obteve-se x artigos. O processo exigiu um esforço considerável por parte dos autores, que analisaram minuciosamente títulos e resumos, organizando os artigos selecionados por tópicos. Para assegurar precisão e uma abordagem mais descritiva, excluiu-se a literatura não relevante ao estudo ou que não abordava o tratamento do Parkinson como tema principal. Dessa forma, apenas x dos artigos encontrados foram explorados nesta revisão.

Ademais, vale ressaltar que esta pesquisa dispensou a submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), tendo em vista que não aborda e nem realiza pesquisas clínicas em seres humanos e animais. Por conseguinte, asseguram-se os preceitos dos aspectos de direitos autorais dos autores vigentes previstos na lei (BRASIL, 2013).

REVISÃO DA LITERATURA

Wang et al (2023) relata que, atualmente, os tratamentos disponíveis aliviam os sintomas, mas não impedem a progressão da doença. Terapias emergentes, como o transplante de células de dopamina derivadas de células-tronco, têm potencial, mas enfrentam desafios éticos e de disponibilidade celular. A reprogramação de astrócitos para substituir os neurônios perdidos surge como uma alternativa promissora, juntamente com a abordagem de reparo de disfunções mitocondriais e controle da inflamação. Embora a reprogramação celular ofereça esperança, questões como possíveis efeitos colaterais a longo prazo precisam ser cuidadosamente avaliadas antes de sua implementação clínica generalizada.

De acordo com Nowell et al (2023), as estratégias terapêuticas para doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer (DA) e a DP, enfrentam desafios devido à complexidade das características patológicas envolvidas, incluindo acúmulo de proteínas tóxicas, inflamação e disfunção sináptica. A ligação entre DA/DP e diabetes

mellitus tipo 2 sugere a possibilidade de reaproveitar agentes antidiabéticos para tratar essas condições, com destaque para o direcionamento da sinalização cerebral da insulina e dos receptores de incretina. Estudos clínicos e pré-clínicos mostram resultados promissores, especialmente com agonistas do receptor GLP-1, como liraglutida e exenatida, que demonstraram melhorar o metabolismo cerebral, a função motora e cognitiva, reduzir a inflamação e prevenir a agregação de proteínas tóxicas. Outros tratamentos antidiabéticos, como insulina intranasal, metformina e agonistas do receptor nuclear ativado por proliferador de peroxissoma, estão sendo investigados para potencial implantação no tratamento de DA e DP.

Agentes antidiabéticos emergem como candidatos promissores para o tratamento de doenças neurodegenerativas como DA e DP, visando vias como GLP-1, GIP e sinalização de insulina para produzir efeitos neuroprotetores, melhorando a autofagia, reduzindo o estresse oxidativo e a neuroinflamação. Os agonistas do receptor GLP-1 demonstraram eficácia em ensaios pré-clínicos, reduzindo a inflamação, o estresse oxidativo e o acúmulo de proteínas tóxicas, justificando ensaios clínicos de Fase 3 para avaliar completamente sua eficácia. Outros agentes antidiabéticos, como metformina e agonistas do PPAR γ , também mostraram promessa preliminar contra DA/DP. Esses resultados sugerem um potencial significativo para os agentes antidiabéticos não apenas na modificação da fisiopatologia, mas também nos sintomas cognitivos e comportamentais das doenças neurodegenerativas (NOWELL et al., 2023).

A classificação e tratamento da dor na DP são complexos e ainda carecem de consenso na comunidade científica. Diferentes métodos de classificação, como os de Wasner e Deuschl, ou Ford, são utilizados, dividindo a dor em várias categorias, incluindo musculoesquelética, distônica, neuropática periférica/radicular, central e acatisia. O tratamento varia dependendo da causa subjacente da dor, envolvendo desde ajustes na terapia dopaminérgica até intervenções cirúrgicas, como estimulação cerebral profunda, e terapias farmacológicas, como o uso de analgésicos convencionais, antidepressivos e até mesmo canabinóides (CATTANEO & JOST, 2023).

Além das abordagens farmacológicas, tratamentos não farmacológicos, como exercícios físicos, acupuntura, osteopatia e massagem, têm se mostrado eficazes no manejo da dor na DP. A complexidade do tratamento reflete a natureza multifacetada



da dor na DP, influenciada não apenas por sintomas motores, mas também por fatores não motores. Uma abordagem multidisciplinar e a identificação precoce da dor são essenciais para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e mitigar o impacto da doença. Apesar dos avanços na compreensão e tratamento da dor na DP, a falta de consenso destaca a necessidade contínua de pesquisa e desenvolvimento de estratégias de tratamento mais eficazes e abrangentes (CATTANEO & JOST, 2023).

Salim et al (2023) descreve que a doença de Parkinson (DP) é influenciada por fatores genéticos e ambientais, com evidências sugerindo que os últimos desempenham um papel mais significativo em seu desenvolvimento. A interação entre o intestino e o cérebro, mediada pela microbiota intestinal, está emergindo como um elemento crucial na patogênese da DP. Estratégias terapêuticas direcionadas à restauração da composição microbiana, função gastrointestinal e função mitocondrial mostram promessa no alívio dos sintomas da DP. No entanto, há uma necessidade premente de mais pesquisas para compreender melhor a comunicação entre o intestino e o cérebro na DP, incluindo o papel da dieta na inflamação e neurodegeneração, bem como o desenvolvimento de modelos mais precisos para investigar os mecanismos subjacentes à doença.

A variabilidade da microbiota intestinal entre indivíduos levanta questões sobre a personalização do tratamento para pacientes com DP, destacando a importância de considerar fatores controláveis, como estilo de vida e dieta, na gestão da doença. Os estudos atuais sobre terapias intestinais para a DP enfrentam desafios, como tamanho de amostra limitado e falta de medidas de resultado adequadas. Mais pesquisas são necessárias para elucidar os mecanismos subjacentes aos efeitos da modificação dietética e outras intervenções terapêuticas, bem como para desenvolver modelos mais robustos do eixo intestino-cérebro da DP. Isso não apenas fornece insights sobre os mecanismos da doença, mas também facilitará o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas eficazes (SALIM et al., 2023).

Exossomos modificados têm despertado interesse como potenciais agentes terapêuticos para DP e outras condições neurodegenerativas, devido à sua capacidade de transportar moléculas bioativas, incluindo miRNAs, para células específicas no cérebro. Estudos destacam a eficácia dos exossomos derivados de diferentes tipos de

células-tronco, como as mesenquimais, na proteção neuronal e na modulação de processos fisiológicos, oferecendo promessas para o tratamento da DP. Além disso, avanços recentes demonstram que exossomos carregados com dopamina ou terapias antioxidantes podem atravessar a barreira hematoencefálica, proporcionando benefícios terapêuticos com menor toxicidade em modelos animais (PACCOSI & PROIETTI-DE-SANTIS, 2023).

Embora os exossomos representem uma abordagem promissora, há desafios a serem superados, incluindo a melhoria da purificação e obtenção de exossomos mais puros, aprimoramento dos métodos de carregamento de miRNAs, aumento da eficiência de produção e armazenamento prolongado. Além disso, a identificação de pacientes elegíveis e a personalização do tratamento baseado nos padrões de expressão de miRNAs são áreas críticas a serem abordadas para garantir o sucesso clínico dessa terapia inovadora na DP (PACCOSI & PROIETTI-DE-SANTIS, 2023).

De acordo com Reichmann et al (2023), o uso de wearables, como sensores colocados em diferentes partes do corpo, tem sido explorado para monitorar uma variedade de sintomas na DP, incluindo tremor, bradicinesia, discinesia e flutuações motoras. Embora alguns sistemas ofereçam monitoramento contínuo, nem todos abordam todos os sintomas relevantes, como congelamento da marcha e instabilidade postural. Ferramentas como o KinetiGraph de Parkinson (PKG) e o dispositivo STAT-ON têm sido utilizadas para monitorar sintomas específicos, como distúrbios do sono e análise da marcha, respectivamente, enquanto aplicativos baseados em smartwatch também têm mostrado eficácia na avaliação do sono noturno e comportamento alimentar, oferecendo uma abordagem remota e objetiva para o monitoramento da doença.

Além disso, estudos demonstraram que os pacientes, mesmo os idosos, podem se adaptar bem a essas tecnologias, com apoio técnico adequado e contato próximo com profissionais de saúde. A telemedicina e o uso de wearables representam uma importante ponte entre os pacientes e os centros especializados, especialmente em áreas onde a acessibilidade a especialistas em DP é limitada. Essas tecnologias têm o potencial de melhorar o diagnóstico precoce, monitorar a progressão da doença e otimizar o tratamento, oferecendo uma nova perspectiva para a gestão dos desafios



enfrentados pelos pacientes com DP (REICHMANN et al., 2023).

De acordo com Fabbri et al (2023), as flutuações motoras (MF) são uma preocupação central para pacientes com DP, resultando em resposta instável à levodopa ao longo do dia e da noite, com reaparecimento dos sintomas motores e não motores. Novos tratamentos, como opicapona, zonisamida, safinamida e ADS5012, oferecem opções de administração diária única. Terapias sob demanda, como apomorfina sublingual ou inalada, têm mostrado eficácia como terapias de resgate. Quando o manejo se torna desafiador, opções mais complexas, como estimulação cerebral profunda ou terapias com bomba de levodopa subcutânea, devem ser consideradas. A escolha do tratamento é uma decisão compartilhada, levando em conta contraindicações, preferências dos pacientes e disponibilidade de recursos.

O uso do Fotobiomodulação (PBM) para tratar a doença de Parkinson representa uma abordagem promissora, diferenciando-se dos medicamentos convencionais devido à sua notável segurança e potencial para modular processos mitocondriais, inflamatórios e possivelmente influenciar o microbioma. Estudos pré-clínicos indicam que o PBM oferece neuroproteção em modelos animais da doença, reduzindo os sinais motores e comportamentais associados à condição. Além disso, ensaios clínicos preliminares sugerem melhorias tanto nos sintomas motores quanto nos não motores, com a vantagem de ser uma terapia segura e não invasiva. Embora sejam necessários estudos adicionais, o tratamento com PBM tem o potencial de se tornar uma opção terapêutica eficaz e translacional para a doença de Parkinson (BICKNELL et al., 2023).

Eker et al (2023) relata que a lactoferrina (Lf), uma glicoproteína comumente presente no leite, tem sido objeto de estudo devido à sua presença também no cérebro. Estudos recentes sugerem que a Lf pode desempenhar um papel protetor contra o estresse oxidativo e a morte celular induzidos por neurotoxinas como a 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP). A Lf mostra potencial para estabilizar o metabolismo do ferro, aliviar o estresse oxidativo e aumentar a sobrevivência das células dopaminérgicas. Além disso, sua capacidade de mediar a transcitose mediada por receptor na barreira hematoencefálica (BHE) sugere seu uso como molécula auxiliar no transporte de agentes terapêuticos para o cérebro, oferecendo uma via segura e específica para potenciais tratamentos da DP. No entanto, a falta de dados e pesquisas

substanciais destaca a necessidade de mais investigações sobre o potencial neuroprotetor da Lf contra a DP.

Em estudos sobre a DP em modelos animais, foi observado que o aumento dos níveis endógenos de ácido cinurênico (KYNA) ou a redução da produção de quinurenina (QUIN) podem retardar ou prevenir a progressão da DP. A elevação do KYNA demonstrou proteger contra a perda de neurônios dopaminérgicos e aliviar distúrbios motores. Além disso, inibidores das enzimas quinurenina-3-monooxigenase (KMO) e indolamina 2,3-dioxigenases (IDO) têm potencial terapêutico, estimulando a produção de KYNA e reduzindo a superativação de receptores de aminoácidos excitatórios. Análogos ou drogas precursoras de KYNA também mostraram eficácia na neuroproteção. Essas descobertas destacam o potencial da modulação do sistema enzimático quinurenina para o tratamento da DP, oferecendo uma estratégia terapêutica promissora para a doença. Além disso, os metabólitos quinurenina podem servir como biomarcadores para a DP, indicando sua relevância diagnóstica e terapêutica (CHEN & GENG, 2023).

A compreensão da biologia das proteínas endógenas CDFN e MANF no sistema dopaminérgico de mamíferos tem avançado recentemente, revelando uma variedade de papéis e efeitos variáveis em diferentes modelos animais. Enquanto estudos em camundongos indicam que a perda de CDFN não afeta a sobrevivência dos neurônios dopaminérgicos mesencefálicos, mas causa degeneração nos neurônios entéricos, em outros organismos como moscas da fruta e peixes-zebra, a deleção de MANF resulta em defeitos no desenvolvimento dos neurônios dopaminérgicos. A compreensão dos mecanismos de ação dessas proteínas, incluindo sua capacidade de modular a resposta ao estresse do retículo endoplasmático (RE) e atenuar a inflamação, é crucial para o desenvolvimento de terapias eficazes para distúrbios neurodegenerativos como a DP. Além disso, investigações sobre os efeitos do jejum terapêutico e do exercício na expressão dessas proteínas oferecem perspectivas promissoras para intervenções não farmacológicas na modulação dos níveis de CDFN e MANF, potencialmente impactando positivamente o envelhecimento saudável e a prevenção de doenças neurodegenerativas (PAKARINEN & LINDHOLM, 2023).

Burtscher et al (2023) relata que o exercício emerge como uma estratégia crucial

no tratamento da DP, combatendo os déficits motores e não motores. Embora a fraqueza muscular e outros desafios limitem a participação dos pacientes em atividades físicas, a atividade física regular, especialmente o exercício, tem sido associada a melhorias significativas na gravidade da doença e nos sintomas motores. Além disso, o exercício pode atenuar sintomas não motores, como ansiedade e declínio cognitivo, proporcionando benefícios duradouros na força, equilíbrio e marcha. Estudos recentes indicam que o exercício pode até mesmo modificar a progressão da doença ao melhorar a neuroplasticidade e a função sináptica. No entanto, a seleção precisa de modalidades de exercício e a individualização dos protocolos ainda representam desafios, destacando a necessidade de mais pesquisas nessa área. Paralelamente, a análise do movimento e da marcha desempenha um papel crucial na avaliação clínica da DP, potencialmente melhorando o diagnóstico precoce e a classificação fenotípica da doença. Tecnologias avançadas de análise de movimento, como sensores vestíveis e algoritmos de aprendizado de máquina, prometem fornecer insights valiosos sobre a progressão da doença e a eficácia dos tratamentos, embora desafios relacionados à padronização e à correlação com outros marcadores de doenças permaneçam.

A DP é uma doença neurodegenerativa caracterizada pelo mau dobramento e agregação da α -sinucleína, com tratamentos focados em retardar sua progressão. A abordagem emergente de Degradação de Proteínas Direcionadas (TPD), como PROTACs, mostra promessa ao alvejar proteínas implicadas na patologia. No entanto, desafios como a seleção precisa de alvos, a penetração da barreira hematoencefálica (BBB) e os efeitos a longo prazo requerem atenção. Integrar a TPD com outras modalidades terapêuticas pode oferecer uma abordagem holística para enfrentar a complexidade da DP, mas é necessário abordar cuidadosamente esses desafios para realizar todo o potencial das intervenções baseadas em TPD para doenças neurodegenerativas (AMIRIAN et al., 2023).

Ademais, de acordo com Isaacson et al., (2023) o agonismo seletivo dos receptores D1/D5 pode oferecer um controle motor robusto na doença de Parkinson, comparável ao da levodopa, enquanto potencialmente reduz os efeitos adversos dopaminérgicos. Estudos recentes sugerem que a levodopa tem maior eficácia inicial do que os agonistas seletivos de D2/D3, embora aumente o risco de discinesia a longo prazo. A diferenciação farmacológica entre os subtipos de receptores de dopamina pode



ajudar a otimizar a terapia, oferecendo controle motor eficaz com menos efeitos colaterais. No entanto, são necessários mais ensaios clínicos para validar essas descobertas e revisar as classificações terapêuticas existentes dos agonistas de dopamina, reconhecendo suas diferenças funcionais e benefícios potenciais na doença de Parkinson.

O texto aborda uma variedade de estratégias terapêuticas emergentes e em desenvolvimento para tratar a DP e outras condições neurodegenerativas. Ao analisar criticamente essas abordagens, é fundamental considerar não apenas sua eficácia potencial, mas também os desafios éticos, técnicos e clínicos associados a cada uma delas.

Primeiramente, as terapias baseadas em células-tronco, como o transplante de células de dopamina derivadas de células-tronco, e a reprogramação de astrócitos para substituir neurônios perdidos oferecem esperança para interromper a progressão da doença. No entanto, os desafios éticos e práticos, como a disponibilidade celular e os possíveis efeitos colaterais a longo prazo, destacam a necessidade de uma avaliação cuidadosa antes da implementação clínica generalizada. Além disso, os agentes antidiabéticos emergem como candidatos promissores para o tratamento da DP, visando vias como GLP-1, GIP e sinalização de insulina. Embora os resultados preliminares sejam encorajadores, é essencial realizar ensaios clínicos robustos para avaliar completamente sua eficácia e segurança.

Outras abordagens, como o uso de exossomos modificados e a fotobiomodulação, também mostram potencial terapêutico. No entanto, os desafios técnicos, como a purificação e obtenção de exossomos puros, e a necessidade de mais estudos clínicos para validar a eficácia e a segurança dessas terapias são aspectos críticos a serem considerados.

Além disso, o uso de wearables e tecnologias de análise de movimento oferece uma maneira inovadora de monitorar os sintomas da DP e otimizar o tratamento. No entanto, a padronização e a correlação com outros marcadores de doenças representam desafios que precisam ser abordados para garantir sua eficácia clínica. Por fim, estratégias farmacológicas, como a modulação do sistema enzimático quinurenina e a diferenciação farmacológica entre os subtipos de receptores de dopamina, mostram



potencial para melhorar o manejo da DP. No entanto, é necessário realizar mais pesquisas para validar essas descobertas e desenvolver abordagens terapêuticas mais eficazes e abrangentes.

Em resumo, enquanto as abordagens terapêuticas emergentes oferecem esperança para o tratamento da doença de Parkinson e outras condições neurodegenerativas, é crucial enfrentar os desafios técnicos, éticos e clínicos associados a essas intervenções para garantir seu sucesso clínico e benefício máximo para os pacientes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ampla gama de estratégias terapêuticas discutidas neste texto oferece promessas significativas para o tratamento da DP e outras condições neurodegenerativas. Desde terapias baseadas em células-tronco até abordagens farmacológicas inovadoras, como o uso de agentes antidiabéticos e a modulação do sistema enzimático quinurenina, há uma série de opções emergentes que podem potencialmente alterar o curso dessas doenças. No entanto, diante das esperanças, é crucial reconhecer os desafios éticos, técnicos e clínicos associados a cada uma dessas intervenções. A necessidade de avaliações cuidadosas, ensaios clínicos robustos e abordagens multidisciplinares é fundamental para garantir o sucesso clínico e o máximo benefício para os pacientes. Ao abordar esses desafios de frente, podemos avançar em direção a uma era de tratamentos mais eficazes e abrangentes para doenças neurodegenerativas, oferecendo esperança renovada para aqueles que vivem com essas condições debilitantes.

REFERÊNCIAS

AMIRIAN, R. et al. Targeted protein degradation for the treatment of Parkinson's disease: Advances and future perspective. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 166, p. 115408, 1 out. 2023.

BICKNELL, B.; LIEBERT, A.; HERKES, G. Parkinson's Disease and Photobiomodulation: Potential for Treatment. *Journal of Personalized Medicine*, v. 14, n. 1, p. 112–112, 19 jan. 2024.



BRASIL. Lei Nº 12.853. Brasília: 14 de agosto de 2013.

BURTSCHER, J. et al. Exercise and gait/movement analyses in treatment and diagnosis of Parkinson's Disease. *Ageing Research Reviews*, v. 93, p. 102147, 1 jan. 2024.

CATTANEO, C.; JOST, W. H. Pain in Parkinson's Disease: Pathophysiology, Classification and Treatment. *Journal of Integrative Neuroscience*, v. 22, n. 5, p. 132, 8 set. 2023.

CHEN, P.; GENG, X. Research progress on the kynurenine pathway in the prevention and treatment of Parkinson's disease. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, v. 38, n. 1, 29 jun. 2023.

EKER, F. et al. Lactoferrin: neuroprotection against Parkinson's disease and secondary molecule for potential treatment. *Frontiers in Aging Neuroscience*, v. 15, 5 set. 2023.
EMMI PAKARINEN; LINDHOLM, P. CDNF and MANF in the brain dopamine system and their potential as treatment for Parkinson's disease. *Frontiers in Psychiatry*, v. 14, 24 jul. 2023.

FABBRI, M.; BARBOSA, R.; RASCOL, O. Off-time Treatment Options for Parkinson's Disease. *Neurology and Therapy*, 12 jan. 2023.

ISAACSON, S. et al. Dopamine Agonists in Parkinson's Disease: Impact of D1-like or D2-like Dopamine Receptor Subtype Selectivity and Avenues for Future Treatment. *Clinical parkinsonism & related disorders*, v. 9, p. 100212–100212, 1 jul. 2023.

NOWELL, J. et al. Antidiabetic agents as a novel treatment for Alzheimer's and Parkinson's disease. *Ageing Research Reviews*, v. 89, p. 101979, 1 ago. 2023.

PACCOSI, E.; LUCA PROIETTI-DE-SANTIS. Parkinson's Disease: From Genetics and Epigenetics to Treatment, a miRNA-Based Strategy. v. 24, n. 11, p. 9547–9547, 31 maio 2023.

REICHMANN, H.; KLINGELHOEFER, L.; BENDIG, J. The use of wearables for the diagnosis and treatment of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 7 jan. 2023.

SALIM, S. et al. Gut microbiome and Parkinson's disease: Perspective on pathogenesis and treatment. *Journal of Advanced Research*, 1 nov. 2022.

WANG, Y. et al. Astrocyte-to-neuron reprogramming and crosstalk in the treatment of Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, v. 184, p. 106224, 1 ago. 2023.